

中西医结合治疗SARS多中心临床研究数据管理分析系统

梁志伟^{1*}, 刘保延², 吕玉波¹, 何丽芸², 文天才²,
胡镜清², 谢雁鸣², 李平², 程翼宇³

(1. 广东省中医院, 广州 510120; 2. 中国中医研究院, 北京 100700; 3. 浙江大学, 杭州 310027)

摘要: 通过对 SARS 中西医结合治疗过程中的人员培训、数据采集、数据质量控制、信息提取分析等科研环节的实例性分析, 提出了临床数据质量控制与提取分析管理系统模型, 并在相关产品和工具性能比较的基础上, 选择 MS Visual Basic、MS Access 或 / 和 MS SQL Server 2000 为技术工具, 研发中西医结合治疗 SARS 多中心临床研究的数据管理分析系统软件包。可供多人同步进行数据录入, 并具有复录校对和审核功能, 在授权范围内不同分析小组可快速灵活提取多种观察指标信息。实现了录入分析权限化、数据存储加工灵便化、质量控制全程化、操作使用可视化、数据传输网络化, 有效地强化了 SARS 临床治疗的研究, 将进一步促进医学临床研究方法学和临床实践科研型信息产品的研究开发。

关键词: 信息系统, 信息技术; 临床科研医学数据管理分析; SARS

中图分类号 N949; TP319; R197.324 文献标识码 A 文章编号

Management and Analysis System for Data from Clinical Multi-Center Research on Severe Acute Respiratory Syndrome Treated with Integrative Chinese and Western Medicine

LIANG Zhi-Wei^{1*}, LIU Bao-Yan², LU Yu-Bo¹, HE Li-Yun², WEN Tian-Cai², HU Jing-Qing²,
XIE Yan-Ming², LI Ping², CHENG Yi-Yu³

(1. Guangdong Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

2. China Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China

3. Zhejiang University, Huangzhou 310027, China)

Abstract: Based on the case analysis on the personnel training, data collection, data quality control and information extraction in the treatment for severe acute respiratory syndrome (SARS) with integrative Chinese and western medicine (SARSICW), a systematic model for clinical data control and information analysis was proposed. After compared with the other current products and tools, Microsoft Visual Basic, Microsoft Access or/and Microsoft SQL Server 2000 were selected to develop a package for the management and analysis for

基金项目: 国家 863 计划重大项目资助课题(2003AA208101); 国家中医药管理局临床研究特别专项; 北京市重大科技计划项目(H020920010031)

*通讯作者: E-mail: gsnetcn@sina.com

multi-center clinical research on SARSICW. The package supports synchronous data-entry by multi-workstations, data multi-entry checked, as well as rapid information extraction from multi observing parameters. The functions such as data entry and information analysis within the power of the workgroups, easy data storing and reusing, data quality control on the process of the research, visual interface for operation, data transmission with net were accomplished, which has effectively strengthen the clinical studies on SARS. The methodology of clinical research as well as research and development of information products for clinical practice-style studies will be further promoted.

Key words: Information system, information technique; Management and analysis for medical data from clinical research; SARS

引言

SARS是一种在当时突发传播、病因为明、急性烈性的传染性疾病。多国针对SARS积极地采取了防治应对措施，并同时开展了包括建立疾病数据库在内的各种的科学研究^[1,2,3]。这些研究公开发表或未专门提及运用了数据库技术，多中心临床研究数据较少。本研究旨在建立用于多中心治疗SARS临床同步研究的信息管理系统，使其能供多人同时进行数据录入、具有复录校对和审核功能、可作为组部件供二次软件开发的计算机软件包，探索临床实践型科研的信息技术方法。

1 系统方案

1.1 系统开发工具与多中心临床数据资料

2004年北京地区以中国中医研究院牵头联合10多个单位共同承担了中西医结合治疗SARS的临床研究，并制订临床科研优化方案和信息管理规范，以期在多中心临床研究中尽可能得以实施。利用Window 2000服务器、MS Office 及其 Access数据库和Visual Basic Application (VBA)、MS SQL Server为开发工具，进行信息技术管理系统的研发，同时收集北京市广安门医院、地坛医院、西苑医院、佑安医院、友谊医院、中国人民解放军302医院等参与SARS临床救治工作的定点单位的病例。

1.2 研究开发的方法

1.2.1 信息系统模型总体规划设计

通过系统分析，建立临床数据质量控制与提取分析管理系统模型（图1）。包括数据采集、存储、处理、输出供统计分析。

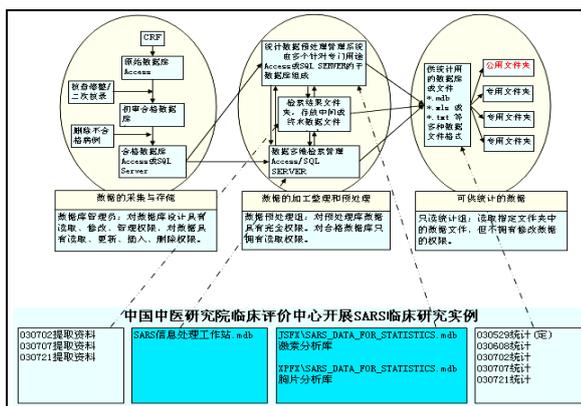


图1 临床数据质量控制与提取分析管理系统模型
Fig.1 The systematic model for the management of clinical data control and information extraction and analysis

1.2.2 临床数据采集、录入工具设计与管理

由接受过本研究项目培训的医院主管医师将所有病例病情与治疗措施及时地填写到病例报告表（Case Report Form, CRF），再由各临床研究中心指定专人每天将当日所填写的CRF及时从各临床研究单位传真传送至隔离区外的数据中心。经过对CRF进行形式审核、原始数据核查、纠错、确认数据完整无误后，CRF的信息方可录入计算机。^[1]

首先，根据CRF基本要求，规划出若干数据表：1、患者一般情况表；2、研究观察入组前或入院前情况表；3、病程记录表；4、出组时或出院时情况表，5、其他辅助功能表。接着设计数据表，包括制订研究变量数据的录入约束，设置无效数据的报警，缺失值的处理规则，保存设计的同时将自动生成或可供进一步修整的数据录入窗体界面。然后，将CRF的数据录入到计算机或从医院信息系统将所需数据导入，存储在MS Office的Access数据库，初步形成原始数据库，对违反约束条件则会自动地被从排除，并对数据核查修整以及二次或以上的复核录入。最后，经对比无误以后进而形成初审合格数据库。

选择Access和SQL Server作为数据库，以及Visual Basic，结构化查询语言（Structure Query Language, SQL）开发可供复录核对的数据库管理系统（Database from Multi-entry Checked, DMC），并于后继续完善，形成组部件软件包，以期用于临床研究数据库的规划与设计，辅助生成数据录入界面，可以对复录所得到的同数异库进行比较，并将相关错误另列表供校。复录核对函数式如下：

$$Y(Tf, Daf, Dbf, Od1f, Od2f, Eqf) = Fn(FPa, FPb, Ta, Tb, Od1, Opt, Od2)$$

(1)

式中：自变量FPa, FPb, Ta, Tb分别为复录的两份数据文件路径及其中的表名，Od1, Od2是两表比较依据的排序字段，Opt表示可选型变量；Fn为SQL构成的查询函数；输出结果函数值Y内：Tf为两表内个字段名称，Daf, Dbf分别为两表当前字段的内容，Eqf为对等状况。

在同步开展的临床研究进程中，不断地排除不符合临床研究设计要求的病例，待研究病例信息收集完毕后，形成合格的数据库并加以锁定。锁定后的Access数据库除了自身可以直接作为合格的数据库使用以外，还可以利用SQL Server导入功能的将锁定后的Access数据库迁移至功能更为强大的SQL Server数据库。此后，数据管理员对Access

数据库或 SQL Server 数据库实施权限管理，以供下一步进行数据处理和信息提取工作。

1.2.3 信息的储存再现和检索分析

通过对专门需求分析，对拟作统计分析的数据进行预处理管理，利用MS Access及其VBA，或MS SQL Server的数据管理功能，灵活运用SQL，对合格数据库中进行单一或组合查询信息^[4]。此外，针对需要提取某些特定复杂信息的情况，研究开发数据多维检索管理系统（Multi-Dimension-Data Query, MDDQ）。MDDQ旨在建立了检索策略关系模型的基础上，根据多个给定的条件，再利用SQL进行运算，实现检索结果的可视化输出（函数式从略）。上述查询或检索系统所产生的数据文件可直接供统计使用，或存放于一个称作中间数据信息文件夹之中。查询或检索统信息以及中间数据信息文件夹中的数据文件三者之间可以互为多向利用，直至数据加工整理等预处理完成并最终产生可供统计用的数据或信息。此外，还利用SAS等其他信息处理与分析工具对部分信息作质性比较，以校验基于SQL进行数据整理的准确性。

建立可供统计用的 SARS 数据与信息库。根据不同的分析目的，除公用数据和信息可考虑存放于公用文件夹内，结合有关的分析权限，规划和建立出供相关授权统计分析人员所用的文件夹，用于存放可供统计用的数据与信息文件。

2 系统功能和实例应用结果

2.1 系统总体功能

包括：1. 数据采集、录入、核对与复录检验、数据变更记录管理，保障了数据质量；2. 数据加工、信息提取与再现管理，为统计与分析数据预处理；3. 对可供统计使用的数据存放于专用网并加以安全管理，既满足不同授权的统计人员工作，又保障了研究数据安全性以及患者隐私权；4. 将数据采集、数据处理、数据统计三个相对独立的环节分离，尽可能地排除了数据的人为偏倚因素（图1）。

2.2 系统数据二次录入与对等比较功能

DMC 的数据生成器可对数据库进行规划和设计，包括对各个研究变量的表字段进行属性描述与限定，可自动生成可调整布局的数据录入操作界面。二次或多次录入的数据分别存放于不同的数据库中，利用 DMC 的数据比较器可以对异库两表作对等检验，最后产生复录核查结果报告（图2）。



图2 DMC 的数据复录校验操作界面

Fig.2 Multi-check Interface of DMC

图中表列出两份同源表按 NO 编号关联并排序进行等值比较后，字段 A.ZY (A 表职员) 的内容均为“服务员”，对等状态为“是”。比较两表的其余字段及其内容如此类推（表1）。

表1 两表作对等检验的结果报告

Tab.1 Result of Equal-Check for two Table

字段名	表 A 数据	表 B 数据	排序字段 1	排序字段 2	是否对等
A.ZY	服务员	服务员	11001		是
		...			

2.3 系统支持多表关系和多子窗体编辑功能

利用关系型数据库特性、可视化设计工具建立了各表间互联关系，并组合成产生综合信息录入功能界面（图3），它将各种临床观察变量数据以子窗体分为4段录入：患者一般情况；研究观察入组前或入院前情况；各天病程记录；出组时或出院时情况。

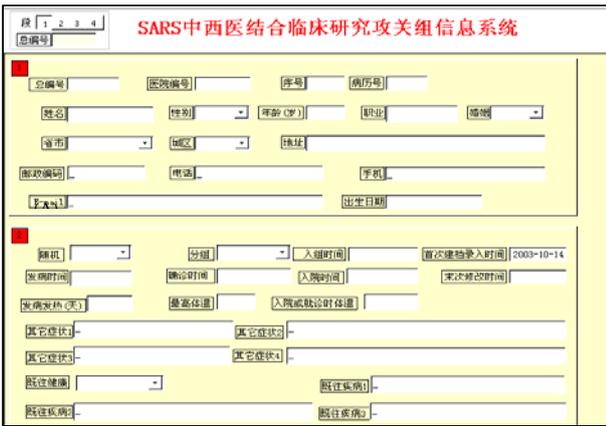


图3 综合信息录入功能界面的高级窗体
Tab. Multi-Dimension-Data Query

2.4 系统支持多维参数数据检索管理

MDDQ是一个多维参数数据检索管理系统，用于泛探分析。界面上半段诸输入是给定的检索条件或参数，以及指定研究所需的观察指标，下半段输出列表检索出相符的记录及其相关的观察指标值（图4）。MDDQ实例曾用于：(1)对多个观察时间点的观察指标降维管理，将某临床连续若干天的观察值，如喘促、乏力、呼吸、体温等，按选定规则抽取1次，作为一个研究时点值；(2)对观察时间点的观察指标升维管理，针对每天的临床观察中实际存在的缺省值，如血氧饱和度等，可采用临床研究GCP规则进行ITT方法加以结转，运算时间由繁重手工整理变为可瞬间完成；(3)用于发现全程观察中首个和末个满足某一指定条件的观察指标值，十分灵活和高效地提取出某指标在某条件的发生、持续、结束的时间，如发热体温发生和持续时间、SARS各种主要临床症状的发生和持续时间、治疗SARS使用激素各量级的发生和持续时间甚至用药规律，等等；可以高效地用于生成和组织生存分析统计所需输入数据；(4)治疗期间中药治疗的总次数及组别辅助判定，可使自然临床诊疗实践转化为相对客观的治疗干预措施分组对照研究^[4, 5]。

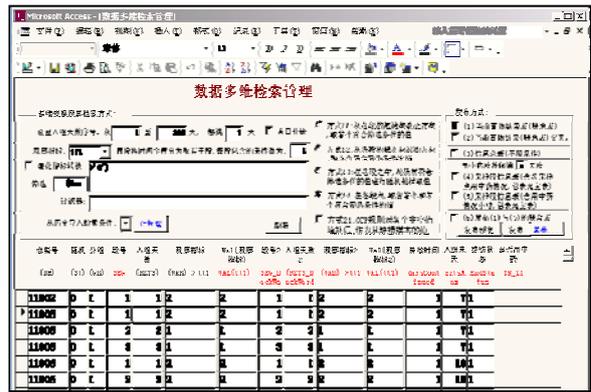


图4 数据多维检索管理系统
Fig.4 Multi-Dimension-Data Query, MDDQ

3 讨论

本研究比较了多种的数据管理工具，包括与EPI、MS Office 的 Excel 和 Access、MS Visual Foxpro、MS SQL Server 2000、Oracle、以及 SAS 等近十种工具，从约束与自动核对报误、自动生成录入界面窗体能力、复录审核能力、数据表互联能力、组合查询能力、复杂信息提取、可视化编程、编程开发效率、购置和维护成本、软件组部件功能等近 20 项指标进行评估，发现整合式的 DMC/MDDQ 方案更具有综合性优点。考虑到本临床研究的要求、时间性、难度和研究小组的技术力量、性价比等因素，确定利用微软 MS 技术方案，选择了 MS Visual Basic、MS Access 或 / 和 MS SQL Server 2000 为技术工具，研发适用于快速开展 SARS 临床研究的信息管理系统 DMC 和 MDDQ，其所具有的组部件优越性可提供二次软件系统开发。从临床实践应用体会，本方案和软件具有快捷简便，可行有效。

医学理论的丰富与发展有赖于医学临床实践与实验研究中不断产生的各种可靠数据和与之相关的合理推论。严谨的数据管理与合适的统计分析是评价临床效果结论真实可信的重要保障^[6]。

SARS 在当时属于发病原因和病变规律不明确的疾病，难以找到能够反映疾病各个方面的特异性指标或定式完善的诊断标准来进行前瞻性随机对照研究；可以采用归纳的研究方式，进行多中心、大样本、多指标的同步调整式观察，从中探索、挖掘、发现诊疗规律。这是一种以临床实践数据为先导的医学研究方式，即临床实践型科研(Research from Clinical Practice, RCP)。研究不明病因和发病规律的疾病适宜采用 RCP。

本研究对CRF表格及时传真至数据中心、并作

数据双录入管理的信息管理。为SARS诊疗建立了相对规范的数据库及其数据字典。采用了计算机泛探分析与面向某一研究主题分析有机结合的原则^[1, 2]。较好地解决了多个环节的数据质量控制与分析的问题, 包括SARS数据采集需要短时效性、病区隔离性、信息重现性、效应指标不确定性、数据广泛性、采集与分析相对独立性等需要质控的因素。董氏等人利用医院信息管理系统的数据用于SARS研究, 其特点是数据实时性纪实功能强, 全过程可满足法律约束, 对病历某些已结构化的数据可加以提取用于研究, 而对于病情记录、中医医嘱以及中药治疗方案, 由于大量信息均属于文本信息, 乃需人工判别进行二次信息整理后方可用于科研^[2]。运用本研究董氏所采用的方法技术开展的临床研究都可属于RCP, 前者的数据采集接近于实时性纪实, 后者属实时性纪实。

潜在更为理想的RCP是实时高构RCP, 其数据采集具有实时性纪实, 并且同时赋予数据具有多层关系结构甚或自由关系结构。实时高构RCP是一种纪实性临床诊疗活动, 其全过程受法律约束, 研究的源信息一次形成具有结构的数字化数据, 从而使研究数据具有原始性, 同时要求数据质量保障、采集方便快捷。具有“即见所得”式编辑界面的自由结构电子病历能够对病情信息方便地、实时地通过医患互动进行自由扩展记录, 一经采集的数据即时具有高度结构化属性。使可用于分析研究的数据直接来源于受法律约束的病历, 数据采集更具真实性与高效性。此外, 实时高构RCP还应具备方便调用标准化医学信息字典功能, 以加强医疗业务流程及其术语的标准化或规范化。目前尽管自由结构电子病历的开发难度很大, 自由结构电子病历却是开展实时高构RCP的重要技术手段, 日后将对临床科研产生深远影响。^[7, 8]

在SARS的数据管理实践中, 体会到RCP需要注意妥善处理几方面的事宜: 1、庞大的指标体系却难免引起某些指标产生组间的不均衡, 数据量大较易产生观察数据的缺失; 2、多中心研究在观察指标的量纲统一性、数据的精确性、采集理解的同质等方面都容易受到影响, 因而必须有良好的质量控制机制, 包括实验室质控水平、设备、研究人员素质等^[9]; 3、具有自然性的常规诊疗过程中, 对照观察治疗方案容易因病人变换治疗措施而出现诊疗依从性受损的可能性较大。因此, RCP需要寻找现存或创新适宜的数据处理与分析方法。

本研究充分利用了计算机技术, 进行SARS临床数据质量控制, 对观察指标量纲加以转换并统一, 提供多条件、多指标的复杂检索功能, 并针对指标不均衡性引入适宜和新的分析方法用于SARS临床研究, 例如以症状或体征指标的持续时间为统计量进行生存分析、又如创新性地多因素协分析的混合效益模型运用到医学临床研究等多种分析方法对多个指标进行探索性分析^[10, 11]。其中, 混合效益模型可考虑作为解决多指标不完全均衡问题的有益手段。除此之外, 实践型的临床研究还可以运用多种数据挖掘方法进行临床规律的发现、归纳和分析, 如建立多维数据集进行聚类分析、决策树分析等^[12, 13]。由此可见, RCP的发展将同时促进医学信息处理和统计分析学科的自身发展, 而它们的发展必须依赖于有效的数据采集和管理手段, 并有赖于信息数据处理技术的发展。

数据采集质量控制需要注意采取一些措施: 1) 包括对缺失值的约束在内的数据录入约束与自动核对报误; 2) 数据复录审核^[14]; 3) 可方便建立数据表互联关系; 4) 易于进行单一或组合查询、甚至进行复杂信息提取; 5) 自动生成或进一步修整生成录入操作界面和数据库管理工具。此外, 研究者还可以根据自身数据管理技术力量的实际情况, 选择合适的、宜复杂或宜简单的方案开展数据管理工作。尽管EPD和EPI软件具有数据录入约束、数据复录审核、自动核对报误、通过编程建立数据表互联关系、较方便易用, 有一定的代表性, 但尚未能完全满足上述所提出的各种需求和庞大数据处理要求。专业数据库管理系统缺乏直接可用、现成的数据复录审核手段。要实现这种手段必须通过编程才能完成。SARS临床研究需要在综合多种数据管理技术优点的基础上, 研发出一套适用于开展临床研究的数据与信息管理系统。DMC和MDDQ基本满足了这些需求, 为临床实践型科研的数据采集、存储、传输、分析及其全程质量控制管理提供了有效管理工具并在SARS临床科研中取得了实效^[1, 5, 10, 11, 15, 16]。

4 结论

强调顶层设计与系统分析、优化医学临床实践与研究数据管理方案及其软件包, 实现录入分析权限化、数据存储加工灵活化、质量控制全程化、操作使用可视化、数据传输网络化。以“数据为先导”的临床实践型科研模式和数据挖掘等信息技术, 有效地强化了SARS临床治疗的研究, 并将进一步促进医学临床研究方法学和临床实践科研型信

息产品的研究开发。

参考文献:

- [1] 谢雁鸣, 刘保延, 胡镜清, 等. SARS 临床研究多中心组织协调和质量控制及数据处理[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(12): 43-44, 50.
Xie Yanming, Liu Baoyan, Hu Jingqing, et al. Multi-center association and its quality-control and data management for clinical research on SARS (Translation) [J]. Chinese Journal of Basic Medicine In Traditional Chinese Medicine, 2004, 10(12): 43-44, 50.
- [2] 董军, 刘志敏, 曹秀堂, 等. 小汤山医院 SARS 诊疗信息数据库建设[J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(3): 181-186, 209.
Dong Jun, Liu Zhimin, Cao Xiutang, et al. Construction of SARS Information System in Xiao Tang Shan Hospital [J]. Chinese Journal of Evidence-based Medicine, 2004, 4(3): 181-186, 209., 2004.
- [3] 胡月梅, 宋俐, 王敏, 等. 江苏省传染性非典型肺炎数据库建立及其应用. 江苏预防医学, 2004, 15(1): 74-75.
Hu Yuemei, Song Li, Wang Min, et al. Database of Jiangsu province and its application for SARS (Translation) [J]. Jiangsu Journal of Preventive Medicine, 2004, 15(1): 74-75.
- [4] 文天才, 梁志伟, 万霞. 巧用结构化查询语言实现复杂临床试验数据计算[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(3): 109-110.
Wen Tiancai, Liang Zhiwei, Wan Xia. Complicate procedure for data analysis from clinical trial solved with special skill of structure query language (Translation) [J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2005, 12(3): 109-110.
- [5] 刘保延, 翁维良, 唐旭东, 等. 中西医结合治疗治疗严重急性呼吸综合征临床有效性分析——524 例 SARS 对照试验分析[R]. 中医、中西医结合治疗 SARS 国际研讨会(世界卫生组织、国家中医药管理局主办), 北京 2004.
Liu Baoyuan, Weng Weiliang, Tang Xudong, et al. The control analysis for 524 cases of SARS treated with integrated traditional medicine and western medicine[R]. International Symposium on the Prevention and Treatment of SARS by TCM, Beijing, 2004.
- [6] 孙瑞华, 汤旦林. 临床试验数据管理与统计分析(1) [J]. 中国新药杂志, 2001, 10(7): 504-506.
Sun Ruihua. Tang Danlin. The management and statistical analysis of data from clinical trials (1) [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2001, 10(7): 504-506
- [7] 梁志伟, 刘保延. 临床实践科研一体化新技术——自由结构电子病历[R]. 第三届数字中医药学术研讨会, 北京, 2005.
Liang Zhiwei, Liu Baoyan. A new technique for the unification of clinical practice and clinical research ---- electronic patient record with freedom structure [R]. The third symposium of digital Chinese medicine, Beijing, 2005.
- [8] 肖强, 吴伟斌, 陈联忠, 等. 自由结构录入法在电子病历系统中的应用[J]. 解放军医院管理杂志, 2005, 12(3): 222-222, 228.
Xiao Qiang, Wu Weibin, Chen Lianzhong, et al. The application of input based on freedom-structure for Electronic Patient Record (Translation) [J]. Hospital Administration Journal of Chinese People's Liberation Army, 2005, 12(3): 222-222, 228.
- [9] 桑国卫, 邵庆翔. 多中心临床试验的设计与数据管理[J]. 中国临床药理学杂志, 1993, 9(1): 47-52.
Sang Guowei, Shao Qingxiang. Design for clinical trials from multi-center and its data management (Translation) [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 1993, 9(1): 47-52.
- [10] Liu Baoyan, Hu Jingqing, Xie Yanming, et al. Effects of integrative Chinese and western medicine on arterial oxygen saturation in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2004, 10(2): 117-122.
- [11] 谢雁鸣, 胡镜清, 翁维良, 等. 中西医结合疗法对 318 例传染性非典型肺炎患者临床症状的影响[J]. 中医杂志, 2004, 45(9), 671-674.
Xie Yanming, Hujingqing, Weng Weiliang, et al. The effect to symptoms on patients suffered with SARS treated with integrative Chinese and western medicine (Translation) [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2004, 45(9), 671-674.
- [12] 肖小河, 王伽伯, 贺承山. 中医药防治 SARS 的方药分析与用药建议. 中国中药杂志, 2003, 28(7): 664-668.
Xiao Xiaohu, Wang Jiabo, He Chengshan. On the Rational Exertion for the Prescriptions and Drugs of TCM in Preventing and Treating SARS [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2003, 28(7): 664-668.
- [13] 徐蕾, 贺佳, 孟虹, 等. 决策树技术及其在医学中的应用[J]. 数理医药学杂志, 2004, 17(2): 161-164.
Xu Lei, He Jia, Meng Hong, et al. Decision tree and its application in medicine [J]. Journal of Mathematical Medicine, 2004, 17(2): 161-164.
- [14] 蒋海瑛. 新药临床试验中的规范化数据管理[J]. 浙江省医学科学院学报, 2003, (54): 45-47, 24.
Jiang Haiying. Regularize data management of clinical trials for new drugs (Translation) [J]. Journal of Zhejiang Province Medical Academy, 2003, (54): 45-47, 24.
- [15] 刘保延, 李平, 翁维良, 等. SARS 肺部炎症演变规律及动态分布特征的探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(4): 68-71.

Liu Baoyuan, Li Ping, Weng Weiliang, et al. The discussion on the processing regulation and the dynamic-distribute characteristics of pulmonary inflammation (Translation) [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2004, 27(4): 68-71.

- [16] 胡镜清, 刘保延, 许卫, 等. 中西医结合治疗对严重急性呼吸综合征患者肺部炎症的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(5): 73-76.

Hu Jingqing, Liu Baoyan, Xu Wei, et al. The effect to pulmonary inflammation of SARS treated with integrative Chinese and western medicine (Translation) [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2004, 27(5): 73-76.